

In-vitro-Untersuchungen zur Verteilung von Benzol, Toluol und Styrol im Blut

von

Hendrik Jäger

aus

Zittau

1975

Aus dem Institut für Arbeits- und Sozial-Medizin
und der Poliklinik für Berufskrankheiten
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. H.Valentin)

In-vitro-Untersuchungen zur Verteilung von Benzol, Toluol und Styrol im Blut

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Hendrik Jäger
aus
Zittau

Gedruckt mit Erlaubnis

des

Fachbereiches Medizin

der

Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Priv.-Doz. Dr. H. - G. Essing

Coreferent: Prof. Dr. H. Valentin

Tag der mündlichen Prüfung: 24. November 1975

Herrn Professor Dr. med. H. Valentin danke ich für die Überlassung
des Themas.

Weiter danke ich Herrn Priv.-Dozent Dr. H. G. Essing für die ver-
ständnisvolle Förderung und die wertvollen Hinweise bei der Ausführ-
ung der Arbeit.

Bei der Durchführung der experimentellen Arbeiten stand mir Herr
Chem. Ing. (grad.) K. H. Schaller jederzeit gerne mit Rat und Tat
zur Seite.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Methode	4
2.1 Gewinnung lösemittelhaltiger Blutproben	4
2.2 Gaschromatographische Bestimmung der Lösemittel	6
2.3 Versuchsdurchführung	7
3. Ergebnisse	9
4. Diskussion	16
Zusammenfassung	21
5. Literaturverzeichnis	23
Anhang	27

1.0 Einleitung

Benzol und seine Homologen zählen zur Gruppe der aromatischen Kohlenwasserstoffe, die in großem Umfang gewerbliche Verwendung finden. Diese Verbindungen dienen als "Entfettungs-, Reinigungs- und Lösungsmittel. Sie werden weiterhin bei der Herstellung von Kunststoffen und Putzmitteln, als Klebesubstanzen in der Schuhindustrie, als Ausgangsmaterial für chemische Synthesen sowie in Brenn- und Treibstoffgemischen benötigt" (VALENTIN, 1971).

Die aromatischen Kohlenwasserstoff-Verbindungen werden unter gewerblichen Bedingungen vorwiegend durch Inhalation ihrer Dämpfe, aber auch durch perkutane Resorption inkorporiert. Infolge der Lipophilie reichern sie sich in den fettreichen Körperorganen an (SCHRENK, 1941, FODOR, 1972). Die akute Vergiftungssymptomatik ergibt sich aus den zentraldepressorischen Wirkungen dieser Substanzen. Es kommt zu rauschartigen Erregungszuständen, Schwindel, Müdigkeit und Benommenheit (GERARDE, 1967). Weiterhin sind Koordinationsstörungen, Krämpfe, Lähmungen und Rückwirkungen auf die Herz- und Kreislauffunktionen bekannt. (FODOR, 1972).

Die Symptomatik der chronischen Vergiftung besteht beim Benzol vorwiegend in einer Schädigung der Blutbildungsstätten (HOSCHEK, 1967). Dabei kann die Erythro- Leuko- und Thrombocytopoese im Sinne sowohl

einer Unterproduktion als auch einer überschießenden Reaktion bis hin zur malignen Entartung betroffen sein (FODOR, 1972, HENSCHLER, 1971).

Diese Schädigungen der blutbildenden Organe werden bei chronischen Einwirkungen der Benzol-Homologen nicht beobachtet. Die chronische Vergiftungssymptomatik besteht bei diesen Verbindungen vorwiegend in Müdigkeit, Benommenheit und allgemeiner Abgeschlagenheit. Sie klingt nach Wegfall der Exposition schnell ab (FODOR, 1972).

Zu Diagnostik einer erhöhten Aufnahme der aromatischen Kohlenwasserstoffe diente bisher der Nachweis der Lösemittelmetaboliten im Harn (OGOTA et alii, 1970, YANT et alii, 1936). Harnanalysen erlauben im allgemeinen keine Rückschlüsse auf die aktuelle Gefährdung von Lösemittel-exponierten Probanden. Die Bestimmung der Schadstoffe selbst im Blut ist in diesem Zusammenhang als die Methode der Wahl anzusehen. Der direkte Nachweis wurde für Benzol und Toluol im Blut bereits beschrieben (SZADKOWSKI et al., 1971, ANGERER et al., 1973).

Bei diesem direkten Analyseverfahren diente bisher Vollblut als Untersuchungsmaterial, da nicht geklärt war, wie sich die aromatischen Kohlenwasserstoffe in den einzelnen Blutbestandteilen (Blutkörperchen - Serum) verteilen.

Am Beispiel des Benzols und seiner Homologen Toluol und Styrol wurde in dieser Arbeit der Frage nachgegangen, ob und in welchem Verhältnis diese Lösemittel in den einzelnen Blutfraktionen verteilt sind.

2.0 Methode

2.1 Gewinnung lösemittelhaltiger Blutproben

Zur Herstellung lösemittelhaltiger Blutproben wurde die in Abb. 1 dargestellte Versuchsanordnung gewählt. Einem 5 ml Vollblut enthaltenden, auf 37 ° C thermostatisierten Expositionsgefäß wurden Lösemitteldämpfe eingeleitet. Das jeweils zu prüfende Lösemittel befand sich in einem dem Expositionsgefäß vorgeschalteten Verdampfer, der in einem gesonderten Wasserbad auf einer Temperatur von 30 ° C gehalten wurde. Die Dampfphase über den Lösemitteln gelangte mit einem Preßluftstrom von 50 ml/min über Schlauchverbindungen durch eine Temperaturnausgleichsspirale in das Expositionsgefäß. Von dort strömte die lösemittelhaltige Luft durch eine Fritte in das Blut. Um ein Aufschäumen des exponierten Blutes während des Versuchs zu vermeiden, wurde dem Blut ein Tropfen Entschäumer "K" zugesetzt. Die Blutproben wurden über eine Kanüle aus dem Expositionsgefäß in Hämatokritkapillaren aspiriert. Vor der weiteren Aufarbeitung des Blutes wurden die Hämatokritkapillaren mit "sealing wax" verschlossen, um ein Entweichen der Lösemittel aus den Blutproben zu verhindern.

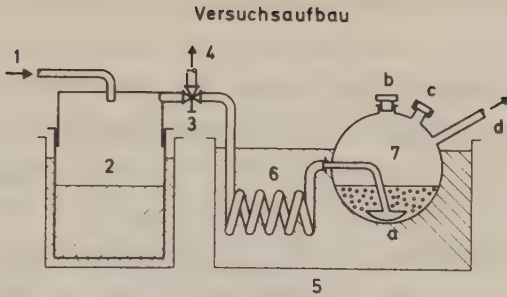


Abb. 1: Versuchsanordnung zur Gewinnung lösemittelhaltiger Blutproben.

- 1.: Drucklufteinlaß
- 2.: Thermostatisierbares Verdampfungsgefäß
- 3.: Drei-Wege-Hahn
- 4.: Zum Gasprobeneinlaß des GC
- 5.: Wasserbad mit Thermostat
- 6.: Spirale zur Temperaturangleichung
- 7.: Expositionsgefäß
 - a) Fritte
 - b) Bluteingabestelle
 - c) Probenentnahmestelle
 - d) Öffnung für Luftaustritt

2.2 Gaschromatographische Bestimmung der Lösemittel

Bei dem benutzten Gaschromatographen handelt es sich um ein Doppelsäulengerät mit Flammenionisationsdetektor (FID) der Firma Beckmann (Typ. GC-M). Die Aufzeichnung der Gaschromatogramme erfolgte mit einem Kompensationsschreiber. Zusätzlich war der Gaschromatograph mit einem Gasprobeneinlaßteil ausgerüstet. Durch Umschalten eines Hebels konnte das in der Gasschleife enthaltene Luftvolumen von 1 ml über die Säule geleitet werden.

Die benutzte Metallsäule (Länge: 3,64 m, innerer Durchmesser: 0,5 cm) war mit 10 % Dioctylsebacinat auf Chromosorb W (42/60 mesh) gefüllt.

Folgende Arbeitsbedingungen wurden gewählt:

Temperaturen

Einspritzblock:	250 ° C
Säule:	110 ° C
F I D:	150 ° C

Gase

Wasserstoff:	40 ml/min
Preßluft:	3,5 atü
Stickstoff:	50 ml/min

Die Vollblut- und Serumproben wurden mit einer Mikroliterspritze der Firma Hamilton direkt in den Einspritzblock injiziert. Die Auswertung der Chromatogramme erfolgte nach der von CREMER et alii (1951 und 1958) angegebenen Methode.

Zur Herstellung der Eichlösung wurden jeweils 5 ml Konservenblut mit 1,2 und 4 μl Benzol bzw. Toluol bzw. Styrol versetzt und gut durchmischt. Von jeder Konzentrationsstufe wurden 10 Messungen durchgeführt und die Peakflächen den entsprechenden Lösemittelmengen zugeordnet.

(Abb. 2)

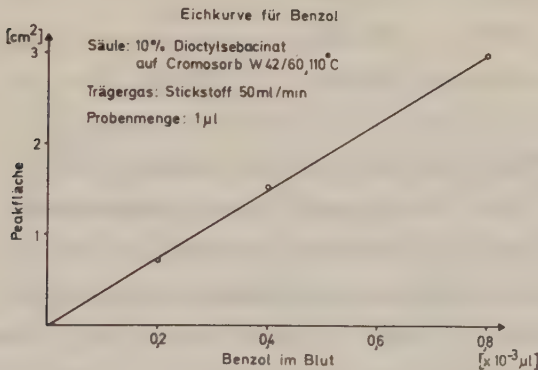


Abb. 2: Eichkurve zur Bestimmung der Lösemittelkonzentration im Blut
am Beispiel des Benzols

2.3 Versuchsdurchführung

Das Volumen der in das Blut eingeleiteten lösemittelhaltigen Luft wurde kontinuierlich mit einem Rotameter gemessen. Zu Beginn und am Ende

des Versuches ermittelte man ihre Lösemittelkonzentration. Dazu wurde die aus dem Verdampfer strömende Luft über die Gasschleife in den Gaschromatographen geleitet und analysiert.

Die Lösemittelkonzentration der Luft betrug für

Benzol	12,9 ppm
Toluol	12,4 ppm
Styrol	8,7 ppm.

Die Entnahme des lösemittelhaltigen Blutes aus dem Expositionsgefäß erfolgte jeweils 2, 3, 5, 7, 10, 12 und 15 min nach Versuchsbeginn. Zu jedem Zeitpunkt wurden 2 Kapillaren mit Blut gefüllt und eine davon zur Serumgewinnung zentrifugiert. In den Einspritzblock des Gaschromatographen wurden 1 µl Vollblut bzw. Serum injiziert und die Lösemittelkonzentration ermittelt. Der Lösemittelgehalt der kospuskulären Bestandteile des Blutes wurde aus dem des Vollblutes und Serums unter Berücksichtigung des Hämatokrits errechnet.

3.0 E r g e b n i s s e

Die gaschromatographisch ermittelten Benzol-Konzentrationen im Vollblut und Serum sind in Tab. 1 dargestellt.

Der in der Tabelle angegebene Benzolgehalt des Serums errechnete sich aus der analytisch gefundenen Konzentration unter Berücksichtigung eines ermittelten Hämatokritwertes von 44 %. Der Benzolanteil der geformten Blutbestandteile ergab sich aus der Differenz von Benzolkonzentration im Vollblut und Benzolanteil im Serum. Die in den Spalten V und VII angeführte prozentuale Benzolverteilung im Blut ist auf die Benzolkonzentration im Vollblut (= 100 %) bezogen.

Tab. 2 und 3 enthalten die Untersuchungsergebnisse zur Aufnahme und Verteilung von Toluol bzw. Styrol im Blut.

Tabelle 1:

Aufgenommene Menge und Verteilung von Benzol im Blut
in Abhängigkeit von der Expositionsdauer

	I	II	III	IV	V	VI	VII
Zeitpunkt der Ent- nahme	Benzol- Durchsatz (μ l)	absorbierte Benzolmenge in 100 ml Blut- absolut - (μ l)	Benzolmenge in 100 ml Blut in % des Durch- satzes	Benzolmenge in 56 ml Se- rum - abso- lut - (μ l)	Benzolmenge in 56 ml Se- rum in % der absoluten Auf- nahme des Blutes	Benzolmenge in 44 ml corp. Bestandteile - absolut - (μ l)	Benzolmenge in 44 ml corp. Bestandteile in % der abso- luten Aufnahme des Blutes
2 min	1 288	7,4	0,5745	5,544	74,92	1,856	25,08
3 min	1 932	11,35	0,5825	7,244	63,65	4,126	36,35
5 min	3 220	13,5	0,41925	7,568	56,06	5,932	43,94
7 min	4 508	14,5	0,3412	8,702	60,01	5,798	39,99
10 min	6 440	16,2	0,25155	8,904	54,95	7,296	45,05
12 min	6 728	16,98	0,2197	9,688	57,06	7,292	42,94
15 min	9 660	17,9	0,18525	9,128	50,99	8,772	49,01

Tabelle 2:

Aufgenommene Menge und Verteilung von Toluol im Blut
in Abhängigkeit von der Expositionsdauer

	I	II	III	IV	V	VI	VII
Zeitpunkt der Ent- nahme	Toluol- durchsatz (μ l)	absorbierte Toluolmenge in 100 ml Blut - absolut - (μ l)	Toluolmenge in 100 ml Blut in % des Durch- satzes	Toluolmenge in 56 ml Se- rum - abso- lut - (μ l)	Toluolmenge in 56 ml Se- rum in % der absoluten Auf- nahme des Blutes	Toluolmenge in 44 ml corp. Bestandteile - absolut - (μ l)	Toluolmenge in 44 ml corp. Bestandteile in % der abso- luten Aufnahme des Blutes
2 min	1 240	5,66	0,45645	3,64	64,31	2,02	35,69
3 min	1 860	7,59	0,40805	5,41	71,33	2,18	28,67
5 min	3 100	10,2	0,32905	7,56	74,11	2,64	25,89
7 min	4 340	14,72	0,33985	9,52	64,54	5,23	35,46
10 min	6 200	18,15	0,29274	12,6	69,42	5,55	30,58
12 min	7 440	24,52	0,37955	13,73	55,99	10,79	44,01
15 min	9 300	23,2	0,25054	14,74	63,26	8,56	36,74

Tabelle 3:

Aufgenommene Menge und Verteilung von Styrol im Blut
in Abhängigkeit von der Expositionsdauer

	I	II	III	IV	V	VI	VII
Zeitpunkt der Ent- nahme	Styrol- Durchsatz (μ l)	absorbierte Styrolmenge in 100 ml Blut- absolut - (μ l)	Styrolmenge in 100 ml Blut in % des Durch- satzes	Styrolmenge in 56 ml Se- rum - absolut (μ l)	Styrolmenge in 56 ml Se- rum in % der absoluten Auf- nahme des Blutes	Styrolmenge in 44 ml corp. Bestandteile - absolut - (μ l)	Styrolmenge in 44 ml corp. Bestandteile in % der abso- luten Aufnahme des Blutes
2 min	872,48	3,95	0,45275	2,4136	61,1	1,5364	38,9
3 min	1 308,72	5,15	0,39345	3,108	60,35	2,042	39,65
5 min	2 181,20	7,20	0,3301	4,309	59,85	2,891	40,15
7 min	3 053,68	7,95	0,26035	5,645	71,01	2,305	28,99
10 min	4 362,40	8,80	0,2014	5,91	67,16	2,89	32,84
12 min	5 234,88	8,71	0,1662	5,678	63,58	3,032	36,42
15 min	6 543,60	9,31	0,14075	6,474	69,54	2,836	30,46

In Abb. 3 sind die in den Spalten I bis III der Tab. 1 angeführten Daten unter Berücksichtigung der Expositionszeit graphisch dargestellt.

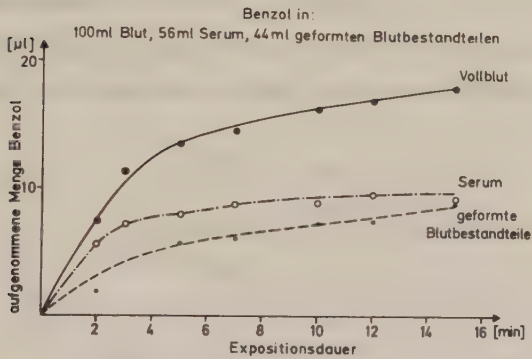


Abb.3: Absolut aufgenommene Benzolmengen in Vollblut, Serum und geformten Blutbestandteilen in Abhängigkeit von der Expositionsdauer.

Es zeigt sich, daß die Benzolaufnahme im Blut und seinen Bestandteilen in den ersten Minuten der Exposition am raschesten erfolgt. Der Benzolgehalt im Serum steigt dabei schneller an als in den korpuskulären Bestandteilen und liegt stets höher. Zu einer Sättigung mit Benzol kommt es innerhalb der Versuchsdauer lediglich im Serum nach 7 min Exposition. Die zunehmende Aufnahme von Benzol in Vollblut von diesem Zeitpunkt an

beruht ausschließlich auf einem weiteren Anstieg des Benzolgehaltes in den geformten Blutbestandteilen.

In Abb. 4 sind die in den Spalten I - III der Tab. 2 angeführten Daten unter Berücksichtigung der Expositionszeit graphisch dargestellt. Toluol verhält sich hinsichtlich Aufnahme und Verteilung anders als Benzol.

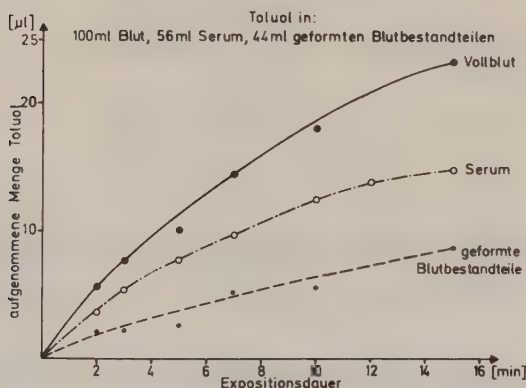


Abb. 4: Absolut aufgenommene Toluolmengen in Vollblut, Serum und geformten Blutbestandteilen in Abhängigkeit von der Expositionsdauer.

Die Aufnahme des Toluols in Blut, Serum und geformten Bestandteilen erfolgt in Abhängigkeit von der Expositionsdauer nahezu linear und läßt innerhalb der hier gewählten Versuchszeit keine Sättigung erkennen.

In Abb. 5 sind die in den Spalten I - III der Tab. 3 aufgeführten Daten unter Berücksichtigung der Expositionszeit graphisch dargestellt. Styrol verhält sich hinsichtlich Aufnahme und Verteilung anders als Benzol und Toluol.

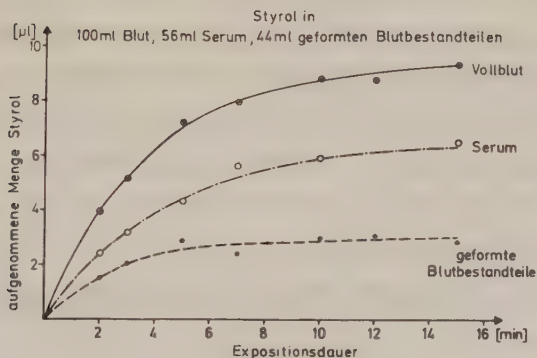


Abb. 5: Absolut aufgenommene Styrolmengen in Vollblut, Serum und geformten Blutbestandteilen in Abhängigkeit von der Expositionsdauer.

Während es nach etwa 7 minütiger Exposition zu einer Sättigung der geformten Blutbestandteile mit Styrol kommt, erfolgt bis zum Ende der Versuchsdauer noch eine geringfügige Zunahme des Lösemittelgehaltes im Vollblut und Serum. Vom Blut und seinen Bestandteilen wird während der Versuchszeit weniger Styrol aufgenommen als Benzol oder Toluol in der gleichen Zeit.

4.0 D i s k u s s i o n

Benzol und seine Homologen Toluol und Styrol werden nach den vorgelegten Ergebnissen sowohl vom Serum als auch von den geformten Blutbestandteilen aufgenommen. Für die einzelnen Lösemittel besteht jedoch hinsichtlich ihrer Aufnahme und quantitativen Verteilung in den Blutbestandteilen ein unterschiedliches Verhalten. Insbesondere zeigt sich, daß die Lösemittelkonzentrationen im Serum stets höher lagen als in den korpuskulären Bestandteilen des Blutes. Da die aromatischen Kohlenwasserstoffe zu den lipophilen Substanzen zählen, lag die Vermutung nahe, daß die Verteilung der Lösemittel in Abhängigkeit von der Höhe der Fettkonzentration der Blutbestandteile erfolgt. Gestützt wird diese Vermutung durch tierexperimentell gefundene Untersuchungsergebnisse (SCHRENK et alii, 1941). So hängt der Benzolgehalt verschiedener Gewebe eindeutig von ihrem Fettgehalt ab.

Nach HOPPE - SEILER, THIERFELDER (1953) wird für den Gesamtlipidgehalt der Erythrozyten ein Normalwert von 484 mg/100 ml angegeben. Daraus errechnet sich mit Hilfe des Hämatokrits von 44 % ein Gesamtlipidgehalt der geformten Blutbestandteile von 213 mg/100 ml Vollblut. In einer neueren Untersuchung wird der Gesamtlipidgehalt des einzelnen Erythrozyten mit 4,6 bis $5,3 \times 10^{-10}$ mg angegeben (WAYS et alii, 1964). Bei einem Gehalt von 4,5 bis 5 Mill. Erythrozyten/mm³ Blut und dem hier zu-

grundlegenden Hämatokrits von 44 % ergibt sich daraus ein Lipidgehalt der Erythrozyten von 208 bis 231 mg/100 ml Vollblut. Dieser Bereich, der die nach HOPPE - SEILER, THIERFELDER errechneten Werte beinhaltet, wurde aufgrund des relativ niedrigen Lipidanteils der Leukozyten als repräsentativ für die korpuskulären Blutbestandteile insgesamt angesehen und für die weiteren Berechnungen zugrunde gelegt.

Der Normbereich der Gesamtlipide im Serum wird nach WELLER (1963) mit 500 bis 800 mg/100 ml angegeben. Mit Hilfe des Hämatokrits von 44 % errechnet sich für den Lipidgehalt des Serums ein Bereich von 280 bis 448 mg/100 ml Vollblut. Somit sind die Gesamtlipide im Vollblut wie folgt verteilt: Serum 57 bis 66 %, korpuskuläre Blutbestandteile 34 bis 43 %.

Für Benzol zeigte sich, daß nach 2 minütiger Exposition der prozentuale Lösemittelgehalt im Serum höher lag als nach dem prozentualen Lipidgehalt des Serums zu erwarten war (Tab. 1). Erst ab einer Expositionsdauer von 3 Minuten verteilte sich Benzol analog dem prozentualen Fettanteil der Blutbestandteile. Nach weiterer Lösemitteldurchflutung des Blutes nahm der Benzolgehalt der Erythrozyten über das prozentuale Fettverhältnis hinaus zu. Dabei blieb die Benzolkonzentration im Serum nahezu konstant (Abb. 3). Am Ende der 15 minütigen Versuchsdauer schließlich stimmten die Lösemittelmengen in den Erythrozyten und im Serum nahezu überein.

Es kann angenommen werden, daß die Verteilung von Benzol im Blut sowohl vom Fettgehalt der Blutbestandteile als auch von der Expositionsdauer abhängt.

Der prozentuale Toluolgehalt im Serum und in den Erythrozyten (Tab. 2) entsprach im wesentlichen über die gesamte Versuchsdauer der Fettverteilung im Blut. Dabei blieb das prozentuale Verhältnis des Lösemittels in den Blutbestandteilen während der Untersuchungsperiode in etwa konstant. Weder im Vollblut noch in seinen Bestandteilen kam es zu einer Toluol-sättigung.

Styrol verteilte sich zwischen dem Serum und den korpuskulären Bestandteilen des Blutes entsprechend der prozentualen Fettverteilung. Im Unterschied zum Toluol zeichnete sich bereits nach einer 5 minütigen Expositionsdauer eine Styrolsättigung der korpuskulären Blutbestandteile ab.

Insgesamt zeigt sich, daß entsprechend dem Verteilungsverhältnis der Lipide im Blut die aromatischen Kohlenwasserstoffe Benzol, Toluol und Styrol in den einzelnen Blutbestandteilen angereichert werden.

Entsprechend dem höheren Lipidanteil des Serums waren hier die Lösemittelkonzentrationen höher als in den geformten Blutbestandteilen. Demgegenüber fanden SCHRENK et al. (1941) tierexperimentell für Benzol eine nahezu doppelt so große Lösemittelkonzentration in den Erythrozyten als

im Serum. Diese Ergebnisse basieren jedoch auf der Analyse von nur 2 Blutproben. Weiterhin wurde im Unterschied zu der hier vorgelegten Arbeit Hundeblut untersucht. Möglicherweise erklären sich die widersprüchlichen Befunde zusätzlich dadurch, daß von SCHRENK et al. (1941) in-vivo-Versuche durchgeführt worden waren. Daß der Fettgehalt der Blutbestandteile nicht unbedingt das Verteilungsverhältnis der Lösemittel bestimmt, ist auch nach unseren Ergebnissen für Benzol ersichtlich. Beim Eintreten des Sättigungszustandes gleichen sich die Lösemittelkonzentrationen in den einzelnen Blutbestandteilen nahezu an.

Ein Vergleich zwischen den 3 untersuchten Lösemitteln zur quantitativen Aufnahmekapazität des Blutes läßt erkennen, daß Benzol und Toluol in fast gleicher Konzentration im Blut nachweisbar waren. Die Styrolkonzentration dagegen lag etwa um die Hälfte niedriger. Dies war sowohl für Vollblut als auch für die beiden Blutbestandteile zu beobachten.

Als Erklärung für die im Unterschied zum Benzol und Toluol deutlich geringere Anreicherung des Styrols im Blut kann eine geringere Lipoidlöslichkeit des Styrols aufgrund seiner andersartigen chemischen Struktur angenommen werden.

Abschließend ist für die gewerbetoxikologische Praxis auf folgendes hinzuweisen:

Seit einigen Jahren werden aromatische Kohlenwasserstoffe im Vollblut

exponierter Personen bestimmt (ANGERER et al., SZADKOWSKI et alii, 1971). Für Vollblutanalysen sprachen insbesondere methodische Gründe. Auch nach den hier vorgelegten Ergebnissen ist die Bestimmung von Benzol und seinen Homologen im Vollblut einer Serumanalyse vorzuziehen. In Abhängigkeit von der Expositionsdauer kommt es zwischen den einzelnen Bestandteilen zu Konzentrationsverschiebungen. Dabei verändert sich im Verlauf einer Exposition das Verteilungsverhältnis der Lösemittelkonzentrationen im Serum und in den korpuskulären Blutbestandteilen. Die durch diese Konzentrationsveränderungen möglichen Fehlinterpretationen lassen sich durch die Lösemittelanalyse im Vollblut ausschalten.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Organische Lösemittel haben in der Industrie eine große Verbreitung gefunden. Hierzu zählen auch die aromatischen Kohlenwasserstoffe Benzol und seine Homologen. Ihnen kommt wegen ihrer gesundheitsschädigenden Potenzen eine besondere Bedeutung zu. Bisher erfolgte der Nachweis der Lösemittel-Inkorporation durch die Ermittlung der Metabolitenausscheidung im Harn. Ein direktes Nachweisverfahren der aufgenommenen Lösemittelmengen stellt die Bestimmung im Blut dar. Dabei dient als Untersuchungsmaterial Vollblut, zumal nicht geklärt ist, wie sich die aromatischen Kohlenwasserstoffe in den einzelnen Blutfraktionen verteilen.

In der vorgelegten Arbeit wurde nach Zuführen von Benzol, Toluol und Styrol in Blutproben das Verteilungsverhältnis dieser Lösemittel im Vollblut, in den Blutkörperchen und im Serum untersucht. Die Analysen erfolgten gaschromatographisch mit dem Flammenionisationsdetektor.

Die Lösemittel waren unterschiedlich im Blut angereichert. Entsprechend dem Verteilungsverhältnis der Lipide im Blut fanden sich im Serum höhere Lösemittelkonzentrationen als in den geformten Blutbestandteilen. Mit zunehmender Expositionsdauer kam es bei Benzol zu einer Konzentrationszunahme im Blut durch eine vermehrte Lösemittelanreicherung in den geformten Blutbestandteilen, während Toluol auch am Ende der 15 minütigen Exposition in beiden Blutfraktionen keine Sättigung erkennen ließ. Bei Styrol erreichten die Blutkörperchen bereits nach 7 Minuten eine Sättigung. Im

Vollblut und Serum erfolgte bis zum Ende der Versuchsdauer noch eine geringfügige Zunahme des Lösemittelgehaltes. Weiterhin wurde im Unterschied zu Benzol und Toluol vom Blut und seinen Bestandteilen deutlich weniger Styrol aufgenommen.

Für die arbeitsmedizinische Praxis kann aus den Ergebnissen geschlossen werden, daß die Bestimmung von Benzol und seinen Homologen im Vollblut einer Blutkörperchen- oder Serumanalyse vorzuziehen ist. Wegen der beobachteten unterschiedlichen Konzentrationsverhältnisse in Abhängigkeit von der Expositionsdauer lassen sich durch die Lösemittelanalyse im Vollblut mögliche Fehlinterpretationen ausschalten.

5.0 L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

ANGERER, J., D. SZADKOWSKI, A.MANZ:

Chronische Lösemittelbelastung am Arbeitsplatz I.

Int. Arch. Arbeitsmed. 31, p. 1-8, 1973

CREMER, E., L.ROSELIUS:

Gaschromatographie.

Angew. Chem. 70, p. 42, 1958

CREMER, E., R. MÜLLER:

Trennung und Bestimmung von Substanzen durch Chromatographie in der Gasphase.

Z. Elektrochem. 55, p. 217, 1951

FODOR, G.:

Schädliche Dämpfe.

Düsseldorf: VDI Verlag 1972

GERARDE, H.:

The aromatic Hydrocarbons in F. A. Patty: Industrial Hygiene and Toxicology., p. 12-1231

New York, London, Sidney: John Waley & sons 1967

HENSCHLER, D.:

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe.

Toxicologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK -
Werten.

Weinheim: Verlag Chemie 1971

HOPPE - SEILER, F., H. THIERFELDER:

Handbuch der Physiologisch- und Pathologisch-chemischen
Analyse. 10. Aufl. 5. Bd., p. 132

Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1953

HOSCHEK, R.:

Gesundheitsgefahren durch Benzol.

Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg. 2, p. 76, 1967

HOSCHEK, R., W. FRITZ:

Taschenbuch für den medizinischen Arbeitsschutz und die
werksärztliche Praxis., p. 122-125

Stuttgart: Enke 1973

MATHIES, V.:

Toluolsucht.

Med. Klin. 10, p. 463-464, 1970

OGATA, M., K. TOMOKUNI, G. TAKATSUKA:

Urinary excretion of hippuric acid and m - or p - methylhippuric acid in the urin of persons exposed to vapors of toluene and m - or p - xylene as a test of exposure.

Brit. J. Industr. Med. 27, p. 49-50, 1970

SZADKOWSKI, D., K.-H. SCHRÖTER, H.-G. ESSING, K.-H. SCHALLER,
G. LEHNERT:

Ein gaschromatographisches Nachweisverfahren für Benzol
und Toluol in kleinsten Blutproben.

Int. Arch. Arbeitsmed. 27, p. 300, 1971

SCHRENK, H.H., W.P. YANT, S.J. PEARCE, F.A. PATTY, R.R. SAYERS:

Absorption, distribution and elimination of benzene by
body tissues and fluids of dogs exposed to benzene vapors.

J. Indist. Hyg. & Toxicol. 23, p. 20, 1941

VALENTIN, H., W. KLOSTERKÖTTER, G. LEHNERT, H. PETRY, J. RUTERFRANZ,
H. WITTGENS:

Arbeitsmedizin., p. 232-235

Stuttgart: Thieme 1971

MAYS, P., D.J. HANAHAN:

Characterization and quantification of red cell lipids
in normal man.

J. Lipid. Res. 5, p. 318, 1964

WELLER, H.:

Die Lipide des Blutserums und ihre Bestimmung in der
Praxis.

Ärztliches Laboratorium 9, p. 321, 1963

YANT, W.P., H.H. SCHRENK, R. R. SAYERS, A.A. HORVATH, W.H. REINHART:

Urine sulfate determinations as a measure of benzene ex-
posure.

J. Ind. Hyg. & Toxicol. 18, p. 69-88, 1936

A n h a n g

1.0 Peakflächen in cm^2 für die Eichkurven

1.1 Benzol

1 μl in 5 ml Blut	2 μl in 5 ml Blut	4 μl in 5 ml Blut
0,71	1,59	3,11
0,78	1,72	3,00
0,71	1,47	2,95
0,61	1,465	3,01
0,64	1,38	3,22
0,72	1,34	3,01
0,68	1,58	2,92
0,74	1,464	2,84
0,74	1,56	2,83
0,828	1,55	2,762

Mittelwerte

0,7158	1,512	2,9652
--------	-------	--------

1.2 Toluol

1 µl in 5 ml Blut	2 µl in 5 ml Blut	4 µl in 5 ml Blut
0,74	1,287	2,275
0,75	1,155	2,384
0,76	1,296	2,451
0,72	1,386	1,932
0,89	1,29	1,974
0,81	1,404	1,92
0,73	1,20	2,536
0,68	1,44	2,825
0,92	1,316	2,91
0,76	1,476	2,97

Mittelwerte

0,776	1,325	2,416
-------	-------	-------

1.3 Styrol

2 µl in 5 ml Blut	3 µl in 5 ml Blut	5 µl in 5 ml Blut
1,463	2,115	3,893
1,610	2,205	3,854
1,501	2,327	3,290
1,387	2,565	3,668
1,392	2,351	4,275
1,710	2,538	4,410
1,536	2,645	4,830
1,622	2,344	4,704
1,485	2,408	4,490
1,575	2,546	4,284
<u>Mittelwerte</u>		
1,528	2,404	4,1698

2.0 Einzelversuche

- Peakflächen in cm^2 der angegebenen Proben

2.1 Benzol

a) Vollblut

2 min	3 min	5 min	7 min	10 min	12 min	15 min
0,276	0,396	0,45	0,539	0,585	0,653	0,612
0,23	0,42	0,500	0,53	0,576	0,624	0,64
0,26	0,414	0,483	0,528	0,57	0,585	0,63
0,286	0,425	0,51	0,5024	0,58	0,57	0,61
0,27	0,432	0,504	0,525	0,584	0,612	0,702
0,252	0,42	0,48	0,546	0,506	0,615	0,624
0,27	0,397	0,462	0,516	0,583	0,638	0,657
0,241	0,41				0,634	0,688
0,259	0,418					0,63
0,285						0,711
0,2629	0,4043	0,485	0,5123	0,563	0,6163	0,6504

b) Serum

2 min	3 min	5 min	7 min	10 min	12 min	15 min
0,336	0,462	0,555	0,504	0,595	0,63	0,549
0,364	0,473	0,518	0,556	0,57	0,612	0,584
0,36	0,492	0,51	0,540	0,578	0,61	0,546
0,344	0,504	0,545	0,588	0,58	0,624	0,612
0,369	0,468	0,568	0,575	0,589	0,632	0,632
0,372	0,43	0,51	0,576	0,56	0,639	0,56
0,312	0,464	0,561	0,57	0,539	0,64	0,616
0,36	0,432	0,576	0,565	0,636		0,57
		0,567	0,567			0,576
		0,578				
		0,58				
0,352	0,465	0,551	0,56	0,58	0,626	0,584

2.2 Toluol

a) Vollblut

2 min	3 min	5 min	7 min	10 min	12 min	15 min
0,182	0,221	0,32	0,40	0,504	0,72	0,702
0,1575	0,24	0,30	0,396	0,522	0,684	0,62
0,16	0,234	0,256	0,462	0,48	0,666	0,64
0,144	0,22	0,23	0,374	0,523	0,693	0,627
0,152	0,207	0,306	0,399	0,467	0,675	0,63
0,153	0,1955	0,288	0,465	0,508	0,621	0,621
0,132	0,225	0,26	0,441	0,558	0,708	0,675
0,169	0,21	0,273	0,414	0,546	0,68	0,613
	0,1995	0,308		0,468		
	0,207			0,484		
0,156	0,2159	0,282	0,418	0,506	0,68	0,641

b) Serum

2 min	3 min	5 min	7 min	10 min	12 min	15 min
0,19	0,26	0,36	0,432	0,648	0,66	0,78
0,18	0,27	0,38	0,44	0,592	0,682	0,76
0,187	0,28	0,378	0,465	0,632	0,69	0,722
0,189	0,30	0,33	0,47	0,594	0,648	0,738
0,1785	0,27	0,41	0,46	0,612	0,676	0,77
0,162	0,245	0,382	0,45	0,649	0,717	0,7625
0,14	0,306	0,391	0,522	0,646	0,713	0,684
0,18	0,25	0,396	0,432		0,7125	0,693
0,213		0,38	0,46		0,612	
0,195		0,36	0,425			
0,18165	0,273	0,3767	0,4556	0,6247	0,6789	0,7386

2.3 Styrol

a) Vollblut

2 min	3 min	5 min	7 min	10 min	12 min	15 min
1,54	2,162	3,08	3,36	3,685	3,668	4,141
1,65	2,021	3,066	3,80	4,387	4,204	4,127
1,834	2,295	3,102	3,171	4,423	3,825	3,613
1,575	2,016	2,825	2,370	4,258	3,195	3,690
1,435	2,205	3,060	3,666	3,350	3,473	4,230
1,320	1,848	2,870	3,120	4,136	3,960	3,258
1,288	1,845	2,788	2,808	3,016	3,120	3,911
1,550	1,836	2,6775	3,335	3,087	3,995	4,089
1,536	2,2895	2,914	3,2625	3,185	3,562	3,948
		3,149	3,330	3,047	3,082	
1,525	2,0566	2,9532	3,2724	3,6579	3,6153	3,888

b) Serum

2 min	3 min	5 min	7 min	10 min	12 min	15 min
1,55	2,48	3,688	4,809	4,86	3,95	4,73
1,665	2,46	3,562	4,085	4,357	4,312	4,9815
1,892	2,394	3,444	4,2845	4,5696	4,418	4,747
1,845	2,184	3,24	4,494	4,2525	3,910	4,334
1,804	2,08	3,024	3,96	4,0385	3,9715	4,704
1,46	2,132	3,1725	4,20	4,312	4,32	4,512
1,804	2,43	3,105	4,176	4,632	4,499	4,8375
1,464	1,907	3,075	3,977	4,879	4,559	4,753
1,428	2,025	3,478	3,964		4,365	5,04
1,775						4,64
1,6867	2,232	3,309	4,2166	4,4939	4,256	4,8279

3.0 Peakflächen in cm² für die Eichkurven des Luftdurchsatzes

3.1 Benzol in 5 ml Tetrachloräthylen

200 µl	300 µl	400 µl
1,080	1,615	2,2075
1,118	1,57	2,327
1,098	1,595	2,184
1,181	1,782	2,405
1,118	1,63	2,353
<u>Mittelwerte</u>		
1,119	1,639	2,295

3.2 Toluol in 5 ml Tetrachloräthylen

200 µl	400 µl	600 µl
1,0081	2,057	3,14
1,071	2,091	3,22
1,0795	2,178	3,18
1,08	2,142	3,16
1,071	2,040	3,14
<u>Mittelwerte</u>		
1,0619	2,1016	3,168

3.3 Styrol in 5 ml Benzol

100 µl	200 µl	300 µl
2,04	5,054	8,652
2,071	5,13	8,721
2,12	5,12	8,569
2,12	5,111	8,170
2,04	5,20	8,346
<u>Mittelwerte</u>		
2,0732	5,20	8,492

4.0 Peakflächen in cm² der Luftmessungen bei den Einzelversuchen

Benzol	Toluol	Styrol
1,725	1,528	5,341
1,892	1,691	5,438
1,980	1,664	5,621
1,801	1,611	5,829
1,746	1,646	5,635
1,701	1,612	5,791
1,813	1,610	6,123
	1,644	6,014
<u>Mittelwerte</u>		
1,8082	1,6272	5,6847

L e b e n s l a u f

Am 22. Mai 1943 wurde ich, Hendrik J ä g e r, in Zittau in Sachsen als erstes Kind des Zahnarztes Dr. Adolf Jäger und seiner Ehefrau Suse, geb. Moschkau geboren.

Im Herbst 1949 wurde ich in Großschönau in Sachsen eingeschult. Nach Entlassung aus russischer Kriegsgefangenschaft eröffnete mein Vater in Bönen/Westf. eine Praxis. Dorthin folgten meine Mutter und ich im September 1950. Nach Besuch der dortigen Volksschule wechselte ich zu Ostern 1954 auf das Neusprachliche Gymnasium in Hamm/Westf. Im Oktober 1957 starb mein Vater. Meine Mutter führte seine Praxis weiter. Nach zwischenzeitlichem Schulwechsel bestand ich am 14. Februar 1964 mein Abitur am Neusprachlichen Gymnasium in Unna.

Im Sommersemester 1964 nahm ich das Studium der Medizin an der Universität Erlangen auf. Nach dem ersten Semester mußte ich mein Studium für ein Jahr unterbrechen, um den Grundwehrdienst abzuleisten. Nachdem ich am 8.11.1967 das Physikum bestanden hatte, setzte ich 1968 mein Studium für zwei Semester in Mainz fort, von wo ich im Sommersemester 1969 nach Erlangen zurückkehrte. In Erlangen bestand ich am 4.3.1971 die ärztliche Prüfung.

Nach Medizinalassistenten-Tätigkeit in Rothenburg o.d.T., Bremen und Delmenhorst erhielt ich am 31.8.1972 die Approbation als Arzt.

Am 9.3.1973 heiratete ich die Studienassessorin Marianne Klages. Am 5.2.1974 wurde unser erstes Kind, ein Junge, geboren.

Offsetdruckerei HOGI, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109, Tel. 22990